

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA Y DEL SEDIMENTO
URINARIO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

Marina Sánchez Castañer

Tutores:

Profesor Doctor D. José Andrés Román Ivorra

Dña. Marta De La Rubia Navarro

Valencia, a 8 de mayo de 2021



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar gracias a la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir por haberme dado la oportunidad de aprender no solo lo que es la Medicina, sino también, por haberme enseñado tantos valores imprescindibles para la vida.

Gracias al Dr. D. José Andrés Roman Ivorra por permitirme formar parte de su equipo para realizar este trabajo y, sobre todo, a la Dra. Marta De La Rubia Navarro por haberme acompañado y guiado durante toda la realización del mismo, sin ella no lo hubiera conseguido.

Dar gracias a todos mis amigos y compañeros que me han seguido durante estos seis años y me han apoyado cuando más lo necesitaba. Han sido un pilar fundamental durante todo este viaje.

Por último dar gracias, en especial, a mis padres, por haberme enseñado a superar todas las dificultades que se pueden encontrar en el camino, y a mi madre, en especial, por haberme enseñado lo bonito de la medicina y haber estado siempre dispuesta a ayudarme y apoyarme.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	8
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. DEFINICIÓN	12
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	12
1.3. PATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	13
1. 3. 1. Factores implicados en la patogenia del LES	13
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LES.....	15
1.5. DIAGNÓSTICO DEL LES	18
1.6. NEFRITIS LÚPICA.....	20
1.6.1. Clasificación.....	21
1.6.2. Patogenia nefritis lúpica.....	23
1.6.3. Correlaciones clínico-patológicas	24
1.6.4. Tratamiento de la nefritis lúpica	25
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
2.1. HIPÓTESIS.....	27
2.2. OBJETIVOS.....	27
3. MATERIAL Y MÉTODOS	28
3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	28
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	28
3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	29
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSIÓN.....	34
6. CONCLUSIONES	39
7. BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXO I - PÓSTER.....	45

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANA	Anticuerpos antinucleares
ARN	Ácido ribonucleico
AZA	Azatriopina
Anti-DNA	Anticuerpos anti-ADN de doble cadena
CYC	Ciclofosfamida
DM	Diabetes Mellitus
ENA	Anticuerpo anti-antígenos nuclear extraíble
ERC	Enfermedad renal crónica
ERT	Enfermedad renal terminal
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
GC	Glucocorticoides
HTA	Hipertensión arterial
Ig A/E/G/M	Inmunoglobulinas A/E/G/M
INF	Interferón
IV	Intravenoso
LES	Lupus eritematoso sistémico
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MMF	Micofenolato mofetil
NL	Nefritis lúpica
NETS	Trampas extracelulares de neutrófilos

SAF	Síndrome antifosfolípídico
SS	Síndrome de Sjogren
TLR	Toll-Like receptors
TRS	Tratamiento renal sustitutivo

RESUMEN

Introducción: El LES es una enfermedad autoinmune, heterogénea. La nefritis lúpica (NL) afecta a un 40% de los pacientes y es una de las principales causas de morbi-mortalidad. Existen 6 tipos de NL, siendo las más graves y de peor pronóstico, la III y IV.

Objetivo: Evaluar la prevalencia y el sedimento urinario de las diferentes clases de nefritis lúpica en pacientes en seguimiento por el servicio de reumatología de un hospital terciario.

Material y método: Estudio descriptivo, transversal que incluye datos de pacientes de mayores de 18 años con diagnóstico de LES según los criterios de SLICC 2012. Se han recogido datos desde diciembre 2020 hasta marzo 2021.

Resultados: Se incluyeron 144 pacientes (89,6% mujeres) con una media de edad de 50,87 años. Un 20,83% de los pacientes con LES desarrollaron afectación renal, confirmada por biopsia en el 94,44%. Los tipos histológicos de la NL más prevalentes fueron el III y IV. El 19,44% recibía terapia biológica. Dentro de los FAMEs, el 53,47 recibía hidroxiclороquina y más de la mitad de los pacientes (61,11%) estaban en tratamiento con glucocorticoides. El 61,11% de presentaron un sedimento activo, definido por leucocituria, hematuria, proteinuria y cilindros celulares. Analíticamente, el 85,42% tenía ANA+, el 65,28% ENA+ y el 38,89% anti-DNA. El 40,97% consumía complemento.

Conclusión: Un 20,83% de los pacientes con LES desarrollaron afectación renal, siendo los tipos histológicos más prevalentes el III y IV. El 61,11% presentó sedimento activo a pesar de la terapia estándar.

Palabras clave: LES, NL, anticuerpos.

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogenous autoimmune disease. Kidney affection appears in around 40% of patients and eventually condition the prognosis, morbidity and mortality. Lupus nephritis (LN) is classified into 6 types, the worst prognosis being III and IV.

Objective: To assess the prevalence of different types of LN and to analyze urine sediment in SLE patients under follow-up by the rheumatology department of a tertiary hospital.

Methods: Descriptive, cross-sectional study including data from patients diagnosed of SLE according to the SLICC/ACR 2012 criteria. Data were collected from December 2020 to March 2021.

Results: A total of 144 patients (89.6% female) with a mean age of 50.87 (15.01) were selected. 20.83% of patients developed kidney affection and kidney biopsy was performed in 94.44% of these. It was observed that the most prevalent histological types of LN were III and IV. Biological therapy was used in 19.44% of patients. Among DMARDs, 53.47% were receiving hydroxychloroquine and more than half of patients (61.11%) were on oral corticosteroids. 61.11% of patients had active sediment as laboratory findings, defined by leukocyturia, hematuria, proteinuria and cellular casts. Analytically, 85.42% had ANA+, 65.28% ENA+ and 38.89% anti-DNA+.

Conclusions: In our sample, 20.83% of patients with SLE developed kidney involvement. The most prevalent histological types were classes III and IV. More than half of our patients (61,11%) had active sediment despite appropriate therapy.

Key words: LN, SLE, antibodies.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, que cursa con periodos de brote o exacerbación y de remisión. Se trata de un trastorno de etiología desconocida, que afecta sobre todo a mujeres jóvenes (con mayor frecuencia entre los 15 y 44 años), aunque puede aparecer en cualquier rango de edad¹.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del LES se sitúa entre 1-10 por cada 100.000 personas-año y su prevalencia se encuentra en 25-159 por cada 100.000 personas-año a nivel mundial. Afecta fundamentalmente a mujeres en edad reproductiva, con una frecuencia hasta 9 veces mayor que en los hombres. Se cree que los estrógenos tienen un papel clave a este respecto, pero factores relacionados con el cromosoma X, también parecen estar implicados³. Esta predilección según el sexo es menos marcada en mujeres prepúberes y postmenopáusicas².

La geografía y la raza son factores que afectan a la prevalencia y a las manifestaciones clínicas^{2,3}. Parece que es más frecuente en los no caucásicos, especialmente en negros y asiáticos, pero también en árabes, hindúes y minorías indígenas de Canadá, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda. Además de la prevalencia, la raza también se relaciona con la gravedad de la enfermedad, de modo que los pacientes asiáticos presentan mayor frecuencia de nefritis lúpica e infecciones, pero requieren menores dosis de micofenolato para el manejo de la nefritis. Por otro lado, descendientes de afroamericanos o hispanoamericanos, podrían presentar mayor resistencia a la ciclofosfamida en pulsos que los caucásicos². Por último, en pacientes caucásicos son más frecuentes la fotosensibilidad y lesiones cutáneas discoides. Estos a su vez, presentan menor número de anticuerpos anticardiolipina y anti-dsADN³.

Respecto al componente genético, encontramos tres variantes localizadas en el cromosoma X que predisponen a padecer esta enfermedad: IRAK1, MECP2 y TLR7. Por su parte, la epigenética representa el punto de unión entre factores genéticos y ambientales: metilación y acetilación de ADN e histonas.

1.3. PATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La etiopatogenia del LES no está del todo esclarecida, la hipótesis más aceptada actualmente es que tanto factores genéticos como ambientales influyen en su desarrollo⁴. De este modo, factores ambientales o exógenos, como el tabaco, la exposición solar o determinados virus, sobre individuos predispuestos genéticamente, podrían finalmente desarrollar la enfermedad³.

El LES está causado por una reacción autoinmune en que tanto el sistema inmune innato como el adaptativo se dirigen frente a componentes nucleares intracelulares⁴. Los anticuerpos pueden causar un daño tisular directo (reacción citotóxica) o bien a través del depósito de inmunocomplejos (complejos antígeno-anticuerpo).

1. 3. 1. Factores implicados en la patogenia del LES

Genética

La gran mayoría de los casos de LES son esporádicos, consecuencia de una herencia poligénica compleja. El *locus* más significativo de susceptibilidad al LES es el del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, especialmente los alelos B8, DR2 y DR3^{3,4}. Otros *loci* no-MHC ligados al LES, que regulan funciones del sistema inmune innato, son: TREX1 (aclaramiento de detritus celulares, apoptosis), TNFAIP3, TLR7 (señalización de TLR y de interferón tipo 1)³.

Sin embargo, existen una serie de mutaciones monogénicas, de herencia autosómica recesiva, en la que habitualmente hay antecedentes de consanguinidad³. Los genes del complemento se afectan con gran frecuencia, siendo la deficiencia de C2 el defecto monogénico más prevalente. Por último,

los pacientes con mutaciones en Fas y Fas ligando tienen dificultad para eliminar células T autorreactivas ^{3,4}.

Factores ambientales

Entre los principales factores ambientales, destacan:

- Radiación ultravioleta. Se ha descrito como un factor capaz de desencadenar un brote de la enfermedad. ya que es capaz de producir un daño directo en el ADN y alterar la expresión génica, generando fragmentos de ácido nucleico potencialmente antigénicos⁴.
- Tabaco. Produce estrés oxidativo, da lugar a múltiples cambios epigenéticos y causa mutaciones que pueden dar lugar a hiperreactividad de células T y B ³.
- Fármacos y drogas. Múltiples fármacos se han relacionado con el lupus, entre otros: hidralazida, procainamida, anti-TNF-alfa, interferones, isoniazida, carbamacepina ^{3,4}.
- Factores hormonales. Como se ha comentado previamente, existe gran disparidad en la afectación según sexos. Las hormonas sexuales influyen en la regulación inmune y en la gravedad de la enfermedad. El embarazo, puerperio, inducción de la ovulación para fecundación in vitro o los estrógenos exógenos, son situaciones de riesgo de brote de la enfermedad. Además, los pacientes consídndrome de Klinefelter (XXY, hipogonadismo hipergonadotrófico) tienen más riesgo de desarrollar LES ³.
- Infecciones. Las artralgias y la fatiga, presentes muy habitualmente al diagnóstico, plantean la hipótesis de que una infección vírica (el agente más relacionado es el virus de Epstein-Bar) pueda actuar como factor desencadenante. Sin embargo, la causalidad no ha sido demostrada ^{3,4}.

Inmunopatología

Los restos celulares apoptóticos, entre ellos el RNA, DNA o las histonas, constituyen el estímulo fundamental que activa la respuesta del sistema inmune innato a través de la unión a los receptores *Toll-like* (TLR). Esto da lugar a una producción excesiva de interferón tipo I (INF tipo I), lo que se conoce como la “firma del INF”⁴. El INF es producido mayoritariamente por las células dendríticas plasmocitoides y su función fundamental es la defensa frente a virus. La importancia del INF en el LES radica en su relación con la actividad clínica ³.

Además, se ha descrito que la activación de los TLR está ligada al sistema inmune adaptativo mediante la producción de autoanticuerpos. Estos son clave en la patogenia del LES, ya que son parte de los inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos produciendo el daño orgánico. La producción de estos autoanticuerpos se relaciona con la disfunción de la regulación de las células B, que además también contribuye a la producción de citoquinas y a la presentación de autoantígenos a las células T. A su vez, estas últimas también presentan deficiencias o alteraciones en su señalización, proliferación y regulación, aunque la base molecular que justifica su alteración todavía no está esclarecida ⁴.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LES

Los síntomas más destacados del LES son:

- **Manifestaciones generales**. La enfermedad se caracteriza por una serie de manifestaciones generales, comunes también a otras entidades clínicas, fundamentalmente: fiebre o febrícula, adenopatías inflamatorias, anorexia, fatiga y pérdida de peso.
- **Manifestaciones cutáneas**: Son frecuentes (80% de los pacientes) y muchas veces características del LES. Clásicamente, se clasifican como lesiones específicas e inespecíficas, en función de la presencia o no de un hallazgo histológico típico del LES, la dermatitis de interfase. Este patrón se caracteriza por vacuolización de la unión dermoepidérmica,

engrosamiento de la capa basal, infiltrados linfocitarios y depósito de inmunocomplejos y no es específico de LES ^{3,5}. Dentro de las lesiones específicas, se describen 3 tipos:

- Lesión aguda: puede ser localizada o generalizada. En la forma localizada, destaca el *rash* malar o en alas de mariposa, que se caracteriza por un eritema fotosensible que afecta a mejillas y dorso de la nariz y que característicamente respeta los surcos nasogenianos^{6,7}. Suele encontrarse en un 40-52% de los pacientes^{5,6,7}. La forma generalizada es menos frecuente y consiste en un *rash* maculourticarial que afecta a áreas fotoexpuestas ^{6,7}.
- Lesión subaguda: el ejemplo más característico es el lupus cutáneo subagudo, caracterizado por diversas lesiones simétricas en áreas fotoexpuestas, que al inicio se presentan como pápulas o máculas no induradas y que progresivamente dan lugar a lesiones anulares o papuloescamosas⁵. No dejan cicatriz y no suelen afectar a la cara^{6,7}. Ambas lesiones predominan en la parte superior de la espalda, en el cuello y en el tórax, con una distribución en V ⁵.
- Lesión crónica: La lesión más característica es el lupus discoide. Son lesiones induradas que frecuentemente afectan a la cara, al cuero cabelludo (en más del 60%), al cuello y las extremidades superiores ⁵. Tienen un curso crónico y una tendencia a la atrofia cutánea y a dejar cicatrices ^{6,7}.
- **Manifestaciones músculo-esqueléticas**: Es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes (60%) desarrollarán artritis, que puede presentarse como una artritis crónica (artritis reumatoide-*like*) o como una forma oligoarticular intermitente. Pueden producirse deformidades articulares reductibles (artropatía de *Jacoud*) y artralgias inflamatorias. Las mialgias suelen aparecer en periodos de actividad de la enfermedad y la miositis puede presentarse

como un síndrome de superposición con otras enfermedades autoinmunes. A nivel óseo, la comorbilidad más destacable es la osteoporosis, que tiene un origen multifactorial^{3,8}.

- **Manifestaciones renales:** presentes en el 30-40% de los pacientes. Esta afectación condiciona el pronóstico de la enfermedad, en términos de mortalidad. La enfermedad glomerular es lo más característico, pero otras estructuras como el intersticio o los vasos pueden verse afectados. El espectro sintomático abarca desde la nefritis asintomática o paucisintomática a un síndrome nefrótico o nefrítico con rápida progresión a la enfermedad renal terminal^{3,8}.
- **Manifestaciones hematológicas:** pueden afectarse las tres series. La anemia es alteración la más frecuente, y se puede encontrar en el 50-78% de los pacientes y suele ser multifactorial. La leucopenia es muy habitual y en general no requiere tratamiento, aunque puede ser secundaria a la terapia inmunosupresora, requiriendo la suspensión del fármaco. La trombocitopenia es en general leve y puede ser debida a diversas causas, entre ellas destaca su asociación al síndrome antifosfolipídico^{3,8}.
- **Manifestaciones neuropsiquiátricas:** la prevalencia se sitúa en torno a un 25% aunque es difícil de establecer, dada la gran variedad de manifestaciones que se han descrito, desde la cefalea lúpica o la disfunción cognitiva hasta la psicosis, mielopatía o convulsiones^{3,8}.
- **Manifestaciones cardiopulmonares:** las más comunes son las serositis (pleuritis o pericarditis). A nivel pleural, se puede encontrar dolor pleural típico o derrame pleural, típicamente un exudado de predominio linfocitario, con ADA elevada y glucosa normal. El parénquima pulmonar también puede verse afectado: neumonitis lúpica, pulmón encogido y a nivel vascular destaca la hipertensión arterial pulmonar. A nivel cardíaco,

la manifestación más frecuente es la pericarditis. La miocarditis lúpica es muy infrecuente³.

- **Manifestaciones gastrointestinales:** son raras, entre ellas: la pancreatitis lúpica (infrecuente (<1%) pero asociada a elevada mortalidad), colecistitis alitiásicas, epigastralgia inespecífica, serositis peritoneal³.

1.5. DIAGNÓSTICO DEL LES

En cuanto al diagnóstico, se basará principalmente en hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. El diagnóstico precoz es complejo, dada la heterogeneidad de la enfermedad, por lo que el retraso diagnóstico es muy habitual⁹.

Existen unos criterios de clasificación que ayudan en el diagnóstico, aunque inicialmente fueron diseñados para homogeneizar muestras de cara a incluir a los enfermos en ensayos clínicos. Son por tanto un apoyo para el diagnóstico, pero el juicio clínico no puede basarse exclusivamente en ellos. Para clasificar a un paciente con el diagnóstico de LES, se deben cumplir cuatro o más de los siguientes criterios:

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
Lupus cutáneo agudo o subagudo	ANA
Lupus cutáneo crónico	Anti-DNA
Úlceras orales (paladar, bucal, lingual) o nasales	Anti-SM
Alopecia no cicatricial	Antifosfolípidos
Sinovitis >2 o más articulaciones	Hipocomplementemia (C3, C4 Y CH50)
Serositis: Pleuritis o pericarditis (>1 día)	Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
Renal: radio Proteína/creatinina o proteinuria de 24h > 500mg o presencia de cilindros hemáticos	
Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral.	
Anemia hemolítica autoinmune	
Leucopenia <4000 y/o Linfopenia <1000 (>1 vez)	
Trombocitopenia <100.000 (>1 vez)	
Se clasifica a un paciente como enfermo de LES si: - Nefritis lúpica comprobada por biopsia ANA + o Anti-DNA +. - Reúne >4 criterios incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico.	

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico.

Adaptado de (10).

Estos criterios incluyen el estudio de los autoanticuerpos, descritos previamente en la fisiopatología. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en prácticamente todos los pacientes en algún momento del transcurso de la enfermedad. Pero además de los ANA, hay otros anticuerpos que pueden

aparecer en pacientes afectados de LES y que deben ser solicitados durante el proceso diagnóstico¹⁰:

- Anti-DNAs: Son específicos de LES y se observan en el 70% de los pacientes. Además, su elevación es indicativa de actividad de la enfermedad.
- Anti-Sm: Es altamente específico de LES (99%), pero poco sensible (25%). Se pueden encontrar en el 30% de los pacientes.
- Anti-SS-A (Ro) y anti-SS-B (La): Se asocian al síndrome de Sjögren, pero pueden encontrarse también en los pacientes con lupus en un 30% y un 20%, respectivamente.

Otros datos de laboratorio como la anemia, leucopenia, proteinuria, hipoalbuminemia, elevación de creatinina sérica y sedimento urinario activo pueden apoyar también el diagnóstico^{9,10}.

1.6. NEFRITIS LÚPICA

La nefritis lúpica (NL) afecta a un 30-55% de pacientes con LES y es una de las principales causas de morbi-mortalidad, ya que hasta un 10% desarrollarán enfermedad renal terminal (ERT). Se presenta al diagnóstico en el 10% de los adultos y en el 30% de los niños^{3,11}.

La biopsia es una herramienta indispensable en el manejo de estos enfermos, no sólo para el diagnóstico y la estratificación (según la clasificación ISN/RPS 2003), sino también para la evaluación del riesgo⁷. La prevalencia de los distintos subgrupos de NL varía según la raza o etnia, siendo la raza negra la más afectada^{11,12}. Estos pacientes tendrán una mayor incidencia de NL proliferativa difusa o características histológicas de mayor riesgo, así como un mayor riesgo de muerte y de ERC que la población hispana¹⁴.

La biopsia estará indicada en caso de proteinuria relevante (> 500 mg/24 horas), sedimento activo (leucocituria, hematuria, cilindros granulares) e insuficiencia renal inexplicada³. Se debe repetir la biopsia en los siguientes supuestos¹¹:

- Elevación de creatinina sérica a pesar del tratamiento pautado.
- Aumento de proteinuria, desarrollo de proteinuria o sedimento activo a pesar del tratamiento pautado.
- Evaluación de la cronicidad de la lesión para valorar la respuesta al tratamiento.
- Ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

1.6.1. Clasificación

En la tabla 2 se muestra la clasificación histopatológica de la nefritis lúpica, que fue propuesta en 2003 tras un consenso de expertos de las Sociedades Internacionales de Nefrología y de Patología Renal (ISN/RPS). Las clases III y IV son las que asocian peor pronóstico, en cuanto a riesgo de evolución a enfermedad renal crónica³.

Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mensangiales en inmunofluorescencia.
Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia ; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica.
Clase III: Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas(A) o crónicas(C), por lo que se subdividen en: <ul style="list-style-type: none"> -Clase III(A): lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal. -Clase III(A/C): lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante. -Clase III(C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante focal.

Clase IV: Nefritis lúpica difusa: lesiones en >50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones). En esta clase se incluyen los depósitos ``en asa de alambre``. Se subdivide en:

-Clase IV-S(A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)

-Clase IV-G(A): lesiones globales activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa.

-Clase IV-S(A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas: nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa.

-Clase IV-G(A/C): lesiones globales activas y crónicas: nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa.

-Clase IV-S(C): lesiones segmentarias crónicas: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.

-Clase IV-G(C): lesiones globales crónicas: nefritis lúpica esclerosante global difusa.

Clase V: Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.

Clase VI: Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de >90% de los glomérulos sin actividad residual.

Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica. Adaptado de (3).

Para el estudio de la muestra, además de la tinción hematoxilina-eosina, la inmunofluorescencia constituye otro punto importante en el proceso diagnóstico. A este respecto, la presencia de depósitos de IgG, IgA e IgM junto con C3 y C1q es muy característico de NL. En más del 90% de los casos se encuentra positividad para IgG y en un 60-70% para IgA e IgM. Hasta el 80% de casos presentará depósitos de C3 y C1q. El depósito de C4 es infrecuente¹¹.

1.6.2. Patogenia nefritis lúpica

La patogenia de la NL es compleja, derivada de la interacción de factores endógenos y factores exógenos o ambientales. La acción de estos factores genera autoanticuerpos, inmunocomplejos circulantes, citoquinas inflamatorias y células T reactivas que pueden dar lugar al proceso inflamatorio y por lo tanto al daño tisular.

La NL se produce por un aumento de la expresión de los genes asociados a los neutrófilos. La activación de estos se precede por un aumento de los transcritos relacionados con el IFN y con los plasmablastos.

Se ha comprobado una relación directa entre la presencia de autoanticuerpos y depósitos de IC con la lesión hística.

Los NETs, comentados anteriormente, mantienen la producción de autoanticuerpos específicos de antígenos. La degradación de éstos está alterada en pacientes con LES y NL.

El sistema C se activa en la NL y media la lesión renal a través de la vía terminal o aumenta la inflamación del riñón por la reclusión de leucocitos. En los pacientes con LES los autoanticuerpos contra el sistema C son importantes en el desarrollo de la NL. Los niveles de anti-C3b y anti-C1q tienden a aumentar en los meses previos al brote renal. El anti-C1q bloquea la unión del complejo inmunitario a los glóbulos rojos, un mecanismo para eliminar de forma segura los inmunocomplejos. De esta forma, los anticuerpos anti-C1q pueden facilitar la formación de IC en órganos diana como los riñones. La ausencia de estos anticuerpos se asocia con protección a la NL.

El daño renal se produce por efecto directo de los autoanticuerpos contra antígenos renales o por el depósito de IC en los tejidos, favoreciendo así el proceso inflamatorio por activación de la vía del complemento.

Las células T CD8 se agotan por la exposición persistente a antígenos y la ausencia de coestimulación de células T CD4. Una vez agotadas pierden la función efectora y expresan receptores inhibidores en niveles elevados.

Los linfocitos T, los macrófagos, las interleucinas y mediadores humorales (BAFF, IFN γ , IL-1/10/18...) participan en este proceso autorreactivo¹³.

1.6.3. Correlaciones clínico-patológicas

NEFRITIS LÚPICA	DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS
Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual
Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica. Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía.
Clase III: Nefritis lúpica focal	Proteinuria y hematuria. A veces: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica. La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados. Puede evolucionar a fase IV.
Clase IV: Nefritis lúpica difusa	Es la forma más frecuente biopsiada. Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial Se asocia con título elevado de anti-ADNn e hipocomplementemia. Puede evolucionar hasta insuficiencia renal.
Clase V: Nefritis lúpica membranosa.	Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal con hipertensión y microhematuria. Con escasa actividad inmunológica.
Clase VI: Nefritis lúpica con esclerosis	Deterioro progresivo de función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal.

Tabla 3. Correlaciones clínico-patológicas nefritis lúpica. Adaptado de (14).

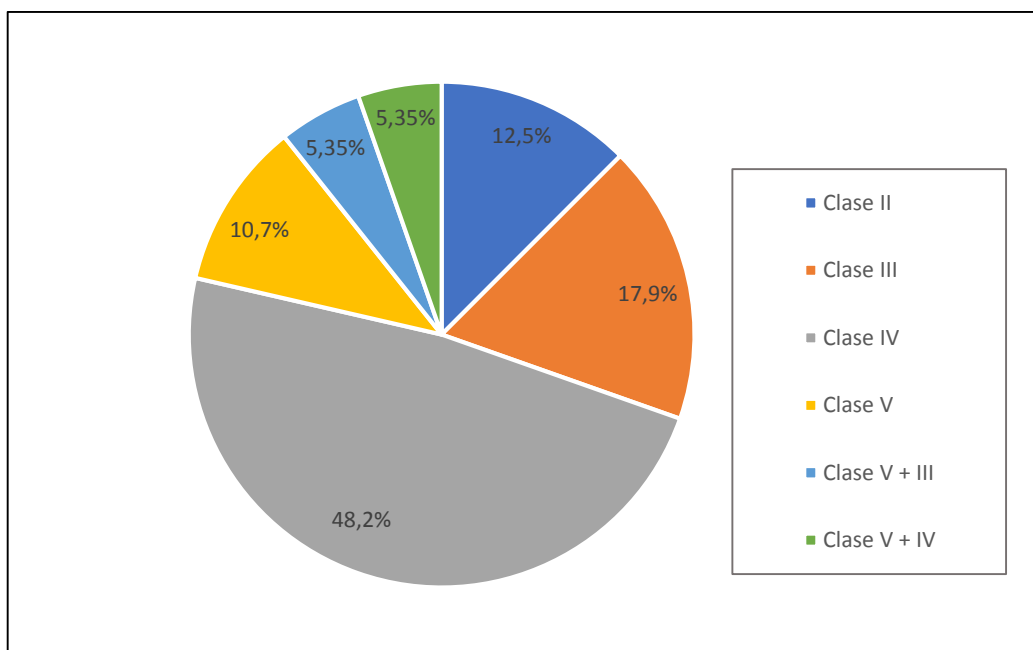


Gráfico 1. Prevalencia de tipos de nefritis lúpica. Adaptado de (15)

1.6.4. Tratamiento de la nefritis lúpica

Los objetivos del tratamiento de la NL consistirán en una disminución o remisión de síntomas, evitar el empeoramiento de la enfermedad y mantener la remisión, y siempre que sea posible, evitar la diálisis y el trasplante de riñón¹⁶. El tipo de tratamiento depende de la clase de NL.

Como consideraciones terapéuticas generales se conoce que la NL de tipo I y II no requieren tratamiento inmunosupresor. La clase III y IV requieren tratamiento agresivo con glucocorticoides e inmunosupresores. La clase V en presencia de clase III o IV se debe tratar como éstas. En cambio, la clase V aislada necesitará un tratamiento inmunosupresor si hay creatinina elevada o un síndrome nefrótico. La clase VI se asocia a enfermedad renal terminal y no se beneficia de tratamiento inmunosupresor.

Para reducir los brotes lúpicos, disminuir el daño renal y riesgo de tromboembolia, se trata a todos los pacientes con hidroxycloroquina, siempre que no tengan contraindicaciones para la misma.

Y los pacientes con proteinuria por encima 0,5gr/24h se tratan con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o con

bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA). Es muy importante controlar la hipertensión con objetivos menores de 130/80mmHg.

Pacientes con NL de clase III o IV: Se recomienda a estos pacientes tratamiento con micofenolato mofetil (MMF) 2-3 g/día por vía oral o ciclofosfamida (CYC) con glucocorticoides. Se recomienda su mantenimiento durante 6 meses, desde el inicio del tratamiento de inducción, a no ser que haya un empeoramiento después de 3 meses con un incremento mayor del 50% en los valores de proteinuria o creatinina sérica.

En los pacientes de clase IV o IV/V más semilunas celulares se recomienda la CYC o el MMF con pulsos IV de GC y GC orales (1mg/kg/día). Para los pacientes con NL clase V se incluye tratamiento con prednisona más MMF 2-3 gr/día. Este también es recomendable para pacientes con elevación inicial o progresiva de creatinina.

La terapia de mantenimiento para los pacientes que responden bien a la terapia de inducción consiste en AZA o MMF, que hasta el momento se desconoce la duración de la misma.

Los pacientes que no responden al tratamiento inicial, se plantea cambiar de MMF a CYC y de MMF a CYC. Pudiendo añadir también pulsos IV de GC 3 días. El rituximab puede ser eficaz en algunos casos refractarios a tratamientos convencionales.

Se recomienda a las mujeres que no se queden embarazadas hasta la remisión completa de la NL¹⁷.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La prevalencia de nefropatía en pacientes con LES seguidos en un hospital terciario es similar a la descrita en las grandes series de literatura internacional y la expresión analítica, el sedimento urinario y los autoanticuerpos marcan las diferencias entre los diferentes patrones anatomopatológicos.

2.2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar la prevalencia de las diferentes clases de nefritis lúpica en pacientes con LES en seguimiento por el servicio de reumatología de un hospital terciario.

Objetivos secundarios:

- Describir la frecuencia de los hallazgos de laboratorio séricos y urinarios en los distintos tipos de nefritis lúpica.
- Analizar el perfil de autoanticuerpos en pacientes con nefropatía lúpica.
- Describir el tratamiento recibido y su respuesta en los distintos tipos de nefropatía.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, transversal que incluye datos de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según criterios SLICC 2012 procedentes del servicio de Reumatología del Hospital Universitario La Fe (Valencia). Se ha realizado una revisión de historias clínicas y se han recogido datos referentes a variables clínico-demográficas como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento, manifestación de debut, serología, sedimento y biopsia renal desde diciembre 2020 hasta marzo 2021.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según criterios SLICC 2012, en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe que presentasen otros diagnósticos: artritis reumatoide, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, osteoporosis, gota y otras artritis microcristalinas, afecciones mecánicas del aparato locomotor.

3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia valoró y aprobó este estudio (ver anexo) que se ha realizado bajo las recomendaciones y principios de la Declaración de Helsinki.

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Durante la revisión de las historias clínicas, se recogieron datos clínicos y terapéuticos en relación con la enfermedad de base, comorbilidades asociadas (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, síndrome antifosfolipídico y síndrome de Sjögren) y datos analíticos relativos a la serología, anatomía patológica renal y sedimento urinario.

- Variables demográficas:
 - Sexo (hombre o mujer): variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Edad (años): variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Variables relacionadas con la semiología y semiótica de los pacientes:
 - Manifestación al debut:
 - Músculo-esqueléticas.
 - Mucocutáneas.
 - Renal.
 - Hemograma.
 - Fenómeno de Raynaud.
 - Manifestaciones a lo largo de la evolución:
 - Mucocutáneas.
 - Articulares.
 - Respiratorias.
 - Cardíacas.
 - Vasculares.
 - Fenómeno de Raynaud.
 - Neuropsiquiátricas.
 - Oftalmológicas.
 - Gastrointestinales.
 - Comorbilidades:

- Diabetes mellitus (DM).
 - Hipertensión arterial (HTA).
 - Dislipemia.
 - Síndrome antifosfolípido (SAF).
 - Síndrome de Sjögren (SS).
 - Neoplasias.
- Hábitos tóxicos: tabaquismo.
- Variables relacionadas con la enfermedad de base:
 - Diagnóstico.
 - Años de evolución de la enfermedad.
 - Tratamiento biológico: sí/no.
 - Belimumab.
 - Rituximab.
 - Abatacept.
 - Ustekinumab.
 - Tratamiento con inhibidor de JAK: sí/no.
 - Baricitinib.
 - Tratamiento con ciclofosfamida: sí/no.
 - Tratamiento con FAME sintético: sí/no.
 - Hidroxicloroquina.
 - Metotrexato.
 - Micofenolato mofetil.
 - Azatioprina.
 - Tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS): sí/no.
 - Tratamiento anticoagulante oral: sí/no.
 - Tratamiento con glucocorticoides: sí/no.
- Variables relacionadas con parámetros analíticos y anatomopatológicos:
 - Anticuerpos antinucleares (ANA).
 - Patrón ANA.
 - Anticuerpos anti-antígeno nuclear extraíble (ENA).
 - Anti-DNA.
 - Complemento.



- Anticuerpos antifosfolípico: anticoagulante lúpico, anti- β 2-gluco-proteína (IgG/IgM), anticardiolipina.
- Función renal.
- Sedimento activo.
- Proteinuria en orina de 24 horas.
- Nefritis: sí/no.

4. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 144 pacientes (89,60% mujeres) con una media de edad de 50,87 años (15,01) y con una media de 18,01 años (11,04) desde el diagnóstico de la enfermedad. Respecto al tratamiento, el 19,44% recibía terapia biológica y únicamente un paciente recibía terapia con baricitinib (inhibidor de JAK). El resumen de los fármacos biológicos se recoge en la tabla 4. De los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMES), el 53,47% recibía hidroxicloroquina, el 22,22% azatioprina, el 20,14% micofenolato mofetil, el 5,55% metotrexato y el 0,69% ciclofosfamida. Más de la mitad de los pacientes (61,11%) se encontraban en tratamiento con glucocorticoides orales, con una dosis media de 5,28 (2,17) mg al día. El 17,36% recibían anticoagulantes orales y el 39,58% ácido acetilsalicílico.

En cuanto a la esfera clínica, la manifestación de debut más común fue relativa al sistema músculo-esquelético (54,86%), mientras que la afección renal cursó como debut únicamente en el 11,11%. A lo largo de la evolución de la enfermedad, 31 pacientes desarrollaron afectación renal (20,83%) y dos de ellos desarrollaron insuficiencia renal crónica (6,67%). Para completar el estudio en los pacientes con clínica renal, se realizó biopsia en el 94,44%, siendo las nefritis lúpicas clase III y clase IV los tipos histológicos más prevalentes (29,41%), seguidos de la combinación de ambas (nefritis lúpica III-IV, 17,65%) (gráfico 1). Como hallazgos analíticos, el 61,11% de los pacientes con nefritis presentaron un sedimento activo, definido por presencia de leucocituria, hematuria, proteinuria y cilindros celulares. La proteinuria en este grupo de pacientes, recogida en sedimento y/o en orina de 24 horas, se encontró en el 77,78%. El tratamiento de la nefritis queda resumido en la tabla 5.

Analíticamente del total de la muestra obtenida de los pacientes con LES, el 85,42% tenían ANA + siendo el patrón nuclear moteado fino, el más frecuente (26,23%). Los ENA eran positivos en el 65,28% y los anti-DNA eran positivos en el 38,89%. El 40,97% consume complemento.

FÁRMACO	PORCENTAJE PACIENTES (%)
Belimumab	51,72
Rituximab	20,69
Abatacept	10,34
Baricitinib	3,73
Adalimumab	3,73

Tabla 4. Terapia biológica o inhibidor de JAK.

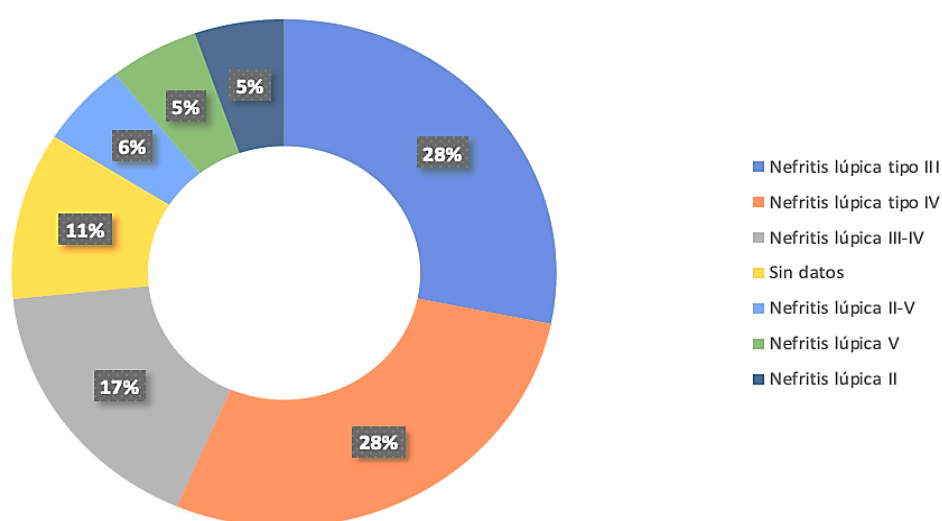


Gráfico 1. Resultados biopsia renal.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA NEFRITIS LÚPICA	PORCENTAJE PACIENTES (%)
Micofenolato mofetil	62,09
Ciclofosfamida	13,79
Azatioprina	10,34
Trasplante renal	3,44
Sin tratamiento	3,44
Diálisis	3,44

Tabla 5. Tratamiento nefritis lúpica.

5. DISCUSIÓN

La distribución de este apartado será realizada en función de las variables clínico-demográficas evaluadas en nuestro estudio.

EDAD Y SEXO- Los resultados en cuanto al sexo concuerdan y van en línea con estudios publicados previamente, ya que el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad que afecta en una proporción de 8-15:1 en favor de las mujeres ¹⁸. En nuestro estudio, un total de 129 pacientes fueron mujeres, mientras que únicamente 15 fueron varones.

Respecto a la edad media al diagnóstico, en población europea se encuentra en torno a 45 ± 14 años¹⁹. En nuestro estudio, la edad media al diagnóstico está fijada en $50,87 \pm 15,01$ años. A pesar de que la desviación encontrada es muy grande, se puede determinar que la edad media de estudios publicados y la del estudio actual son semejantes, aunque es posible que en nuestra muestra sea discretamente mayor.

CLINICA- Según diferentes estudios, las manifestaciones que se dan con mayor frecuencia en el lupus eritematoso sistémico son la afectación cutánea y la musculoesquelética. Sin embargo, puede considerarse la segunda como la forma más común de presentación de la enfermedad, siendo en el 90% de los casos la principal forma de debut²⁰. Dicho dato coincide también con los resultados de nuestro estudio, ya que la afectación musculoesquelética ha sido la forma de presentación más frecuente, aunque en menor proporción (54,86%).

El debut de la enfermedad como manifestación renal es poco frecuente, debido a que dicha afectación comienza de forma silente, con función renal y proteinuria dentro de los valores de normalidad ²¹. Este dato concuerda con el hecho de que solo el 11,11% de los pacientes de nuestro estudio hayan debutado con afección renal, un porcentaje bajo dentro de la muestra. Además, se ha estudiado que cerca del 50% de los pacientes que padecen LES desarrollan nefritis lúpica en algún momento de su enfermedad, siendo una

importante causa de morbilidad, llegando a evolucionar a enfermedad renal crónica alrededor del 50% de dichos pacientes²². En nuestro estudio, teniendo en cuenta que el 11,11% de los pacientes debutaron con afectación renal, y que otro 20,83% desarrollaron dicha afectación durante su evolución, podemos concluir que casi el 32% de la muestra presenta nefritis lúpica en algún momento tras el diagnóstico. La disparidad de nuestros datos con respecto a otros estudios publicados puede deberse al tiempo limitado de seguimiento de estos pacientes.

CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS- Respecto a la histología renal, diversos estudios publicados evidencian la cada vez más importante biopsia renal para el diagnóstico temprano de nefritis lúpica, así como para su correcto tratamiento²³. En nuestro estudio se realizó la biopsia renal en el 94,44% de los pacientes, siendo los tipos III y IV los más prevalentes, seguido de la combinación de ambos (III/IV). Este dato concuerda con diferentes estudios publicados previamente, como una revisión del año 2017, en la que se incluían 134 casos de pacientes con LES, de los cuales el 40% tuvo afectación renal asintomática, siendo el 35% de clase IV, el 30% clase III y el 23 % mixtas, con porcentajes muy superiores al resto de clases. Entre los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal, el 67% eran clase IV, 22% mixtas y el 7% clase III. El deterioro de función renal fue más frecuente en la clase VI²⁴.

Además, cabe destacar que entre el 10% y el 30% de los pacientes con NL evolucionan a insuficiencia renal, principalmente aquellos pacientes con las formas proliferativas de NL (clase III, IV o III/IV + V), lo cual conlleva un riesgo más elevado de requerir tratamiento renal sustitutivo (TRS)²⁵. De este modo, teniendo en cuenta los datos publicados y los datos de nuestro estudio, podemos deducir que las clases más frecuentes y agresivas son la III y la IV.

El peor pronóstico de estos dos tipos de nefritis (III, IV) se debe a la formación y depósito de inmunocomplejos, la activación local del complemento, el reclutamiento de leucocitos y la señalización de citoquinas a nivel renal, que contribuyen a la lesión glomerular y túbulo-intersticial²⁶.

Otros subtipos menos comunes fueron el II (5,55%) y el V (5,55%). El tipo II se refiere a afectación mesangial pura, mientras que el tipo V hace referencia a una afectación glomerular pura. Ambos subtipos son, al igual que en nuestro estudio, menos comunes que los subtipos III y IV ²⁷.

En relación con el sedimento urinario, la proteinuria en rango nefrótico es la alteración más común. Esta puede aparecer como proteinuria aislada o asociada a edema, dislipemia e hipoalbuminemia²⁸. Estos datos publicados sobre el sedimento de la nefritis lúpica se observan también en nuestro estudio, pues de los pacientes afectos de nefritis, el 61,11% presentó un sedimento activo, mientras que en un 77,78% se pudo observar proteinuria aislada en orina de 24h. De hecho, existen determinados estudios que afirman la posibilidad de diferenciar la nefropatía proliferativa de la no proliferativa, en función de las principales características encontradas en el sedimento urinario. En un estudio publicado en 2017, los pacientes con nefritis lúpica proliferativa (III o IV) mostraron una mediana mayor en cuanto al número de acantocitos, eritrocitos y estomatocitos en orina que los pacientes con otras clases de nefritis lúpica no proliferativas (I, II o V). Los pacientes con nefritis lúpica proliferativa y membranosa mostraron una mediana del cociente proteína/creatinina más elevada que pacientes con clases I o II. Se llegó a la conclusión de que los estomatocitos y los eritrocitos ofrecían buena correlación en cuanto a la actividad y la cronicidad.

Sin embargo, la presencia de eritrocitos puede sugerir muy diversa afectación del tracto urinario, desde infección de vías urinarias a lesiones neoplásicas. Por este motivo, el recuento total de acantocitos podría ser un mejor biomarcador de daño renal ^{29, 30}, aunque sin establecer distinción entre actividad y cronicidad ³¹.

TRATAMIENTO NL- Más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio afectos de NL fueron tratados con micofenolato mofetil (62,09%). Estudios publicados acerca del uso de este fármaco en la NL confirman que estaría

indicado como tratamiento de primera línea, a dosis de 750-1500 mg/día fraccionadas en dos tomas ³². Esta conformidad entre nuestro estudio y otros se basa en que este fármaco está indicado principalmente en las clases III y IV, que son las más frecuentes globalmente como se ha indicado previamente, hecho que propicia el uso de micofenolato mofetil como principal inmunosupresor.

El segundo fármaco más prescrito para el tratamiento de la NL en los pacientes de nuestro estudio, con un porcentaje del 13,79%, es la ciclofosfamida (CYC). Estudios recientes asocian el uso de este fármaco asociado a altas dosis de corticoides ³³. Su uso en los pacientes de nuestro estudio puede ser debido a la realización de biopsias en estadios de NL más avanzados, que hayan requerido el uso de altas dosis de corticoides, principalmente en los brotes de la enfermedad.

El tercer fármaco más utilizado en nuestro estudio es azatioprina (10,34%). Estos datos concuerdan con trabajos previos que afirman que, siguiendo un orden de prevalencias, la azatioprina es utilizada en menor medida que el micofenolato mofetil o la ciclofosfamida.

Respecto al tratamiento con terapia biológica o inhibidores de JAK, la mayor parte de los pacientes de nuestro estudio han recibido belimumab (51,71%), un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido frente a la proteína BLYS. Existen diversos estudios centrados en el uso de belimumab como terapia para la NL, asociado a dosis bajas de inmunosupresores³⁵. Sin embargo, en la actualidad son necesarios más estudios para obtener conclusiones definitivas.

Por último, el tratamiento mediante diálisis, trasplante renal o la abstención terapéutica, se han dado en nuestro estudio con una frecuencia del 3,44%, respectivamente. Podemos intuir con ello que el número de pacientes de nuestro estudio con biopsias muy leves/muy graves es bajo.

ANALÍTICA- Como se ha comentado previamente, en pacientes con LES se encuentran elevados determinados autoanticuerpos, que producen una

respuesta inmunitaria contra el propio organismo, siendo claves en la fisiopatología de la enfermedad. Dentro de estos, los ANAs son clásicamente los autoanticuerpos definitorios de LES¹⁰. En nuestro estudio, dichos anticuerpos se han objetivado en el 85,42% de los pacientes.

Una posible forma de detección de estos autoanticuerpos puede ser la inmunofluorescencia indirecta (IFI). El patrón que se puede observar con más frecuencia mediante esta técnica es el patrón moteado, tanto fino como grueso³⁶. En el caso de nuestro estudio, se ha podido observar como patrón más frecuente el moteado fino (26,23%), en el cual no se tiñen ni los nucléolos ni la placa de cromatina³⁶.

Otros anticuerpos propios del LES, más específicos que los ANA, son los anti-DNAs y los anti-Scl70. Estos se relacionan con el desarrollo de dermatitis, ciertas formas de lupus cerebral y con la nefritis lúpica³⁷. Los anticuerpos anti-DNAs también permiten medir la actividad de la enfermedad, siendo de gran utilidad en el seguimiento clínico-analítico. En nuestro estudio, un total del 38,89% de los pacientes presentaban anti-DNAs +.

Los anti-ENA (anticuerpos frente antígenos de núcleo extraíble) se han podido encontrar, según diferentes estudios, en el 52% de los pacientes afectos de lupus eritematoso sistémico³⁸. Dichos datos van en la línea con la positividad de ENA hallada en nuestros pacientes, que alcanza el 65,28%.

Por otra parte, el sistema del complemento también forma parte de la patogenia del LES³⁹. Diferentes estudios concluyen que defectos hereditarios en componentes clásicos del complemento, como C1q, C2 o C4, predisponen a padecer LES, influyendo también en la patogénesis del síndrome antifosfolípido y de la nefritis lúpica⁴⁰. Estos defectos del complemento pueden observarse analíticamente por un descenso en sus niveles o una disminución de su funcionalidad. En el estudio que nos ocupa, el 40,97% de los pacientes incluidos consume complemento, esto es, presenta niveles bajos en sangre.

6. **CONCLUSIONES**

- Durante la evolución de nuestros pacientes, el 20,83% desarrollaron afectación renal, siendo las nefritis de clase III y IV los tipos histológicos más prevalentes, seguidos de la combinación de ambas.
- Respecto al tratamiento específico de la NL, el fármaco más empleado fue micofenolato mofetil (62,09%), seguido de ciclofosfamida (13,79%) y azatioprina (10,34%). La terapia renal sustitutiva, el trasplante renal y la abstención terapéutica se produjeron en el 3,44% de la muestra analizada, respectivamente. Un 61,11% se encontraba en tratamiento con glucocorticoides.
- Analíticamente, el 85,42% presentaba positividad para ANA, el 65,28% para ENA y el 38,89% para anti-DNAs. Menos de la mitad de los pacientes consumían complemento.
- El 61,11% de los pacientes con NL presentaron sedimento activo, definido por leucocituria, hematuria, proteinuria o cilindros celulares. La proteinuria aislada recogida en el sedimento y en orina de 24h se encontró en el 77,78%.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):217-30
2. Schur PH, Hahn BH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Walthman (MA): UptoDate*;2020(acceso abril 2019)
3. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 1.^a ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana S.A.; 2019.
4. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic Lupus Erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16039 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
5. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365-81. doi: 10.2165/11310780-000000000-00000. PMID: 19824738.
6. Merola JF. Overview of cutaneous lupus erythematosus. *Walthman (MA): UptoDate*;2021(acceso diciembre 2019).
7. Libro de enfermedades autoinmunes sistémicas. 6^a ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana. Cervera R, Espinosa G, Ramon Casals M, Hernández Rodríguez J, Cid M; 2016.
8. Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2016;14(1):94-109.
9. Acosta Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2016;14(1):94-109.

10. Wallace DJ, Gladman DD. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Walthman (MA):UptoDate;2021(acceso diciembre 2019).
11. Bomback AS, Appel GB. Lupus nephritis: Diagnosis and classification. Walthman (MA) : UptoDate; 2020 (acceso enero 2021)
12. Raimbourg Q, Daugas É. Atteintes rénales du lupus [Lupus nephritis]. *Nephrol Ther.* 2019 Jun;15(3):174-189. French. doi: 10.1016/j.nephro.2018.11.003. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30738732.
13. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821390; PMCID: PMC5477208.
14. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, Rivera F, Robles Marhuenda Á, Segarra A, Quereda C; Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna; Sociedad Española de Nefrología. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica: documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología [Diagnosis and treatment of lupus nephritis]. *Rev Clin Esp.* 2012 Mar;212(3):147.e1-30. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2012.01.001. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22361331.
15. Maurya DMS, Escobar MR, Naranjo LAG, García ALV, Vahos CHM, Duque GMV. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología.* diciembre de 2014;21(4):183–92.
16. Pruthi S, Anderson CF, Litin SC, Rohren CH. Nefritis lúpica [Internet]. *Mayo Clinic.* 2019 [citado 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lupus-nephritis/diagnosis-treatment/drc->

20446438<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lupus-nephritis/diagnosis-treatment/drc-20446438>

17. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.^a ed. Madrid: Mercedes Alperi López; 2014.
18. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 3 de agosto de 2017;13(8):799-814
19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. septiembre de 2019;78(9):1151-9.
20. Penalva TP, González PB, Casasempere PV. Lupus Eritematoso Sistémico. :20.
21. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. Rheumatology. 5 de diciembre de 2020;59(Supplement_5):v39-51.
22. Trotter K, Clark MR, Liarski VM. Overview of pathophysiology and treatment of human lupus nephritis. Curr Opin Rheumatol. septiembre de 2016;28(5):460-7.
23. Howell DN. Renal biopsy in patients with systemic lupus erythematosus: Not just lupus glomerulonephritis! Ultrastruct Pathol. 4 de marzo de 2017;41(2):135-46.
24. Fulgeri C, Carpio JD, Ardiles L. Lesiones renales en el lupus eritematoso diseminado: ausencia de relación entre datos clínicos e histológicos. Nefrología. julio de 2018;38(4):386-93.
25. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. agosto de 2020;76(2):265-81.
26. Anders H-J, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primer. enero de 2020;6(1):7.

27. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* abril de 2018;93(4):789-96.
28. Almaani S, Parikh SV. Membranous Lupus Nephritis: A Clinical Review. *Adv Chronic Kidney Dis.* septiembre de 2019;26(5):393-403.
29. Martínez-Martínez MU, Llamazares-Azuara LM de G, Martínez-Galla D, Mandeville PB, Valadez-Castillo F, Román-Acosta S, et al. Urinary sediment suggests lupus nephritis histology. *Lupus.* mayo de 2017;26(6):580-7.
30. Misra R, Gupta R. Biomarkers in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 219–232.
31. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* Epub ahead of print 6 August 2015. DOI: 10.1093/ ndt/gfv296.
32. Anders H-J, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primer.* enero de 2020;6(1):7.
33. Yap DYH, Chan TM. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis—Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci.* 10 de diciembre de 2019;20(24):6231.
34. An Y, Zhou Y, Bi L, Liu B, Wang H, Lin J, et al. Combined immunosuppressive treatment (CIST) in lupus nephritis: a multicenter, randomized controlled study. *Clin Rheumatol.* abril de 2019;38(4):1047-54.
35. Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis:

- case series and literature review. *BMC Nephrol.* diciembre de 2018;19(1):54.
36. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clínica.* 1 de julio de 2010;6(4):224-30.
37. Rekvig OP. Autoimmunity and SLE: Factual and Semantic Evidence-Based Critical Analyses of Definitions, Etiology, and Pathogenesis. *Front Immunol.* 6 de octubre de 2020;11:569234.
38. de la Varga Martínez R, Rodríguez-Bayona B, Añez GA, Medina Varo F, Pérez Venegas JJ, Brieva JA, et al. Clinical relevance of circulating anti-ENA and anti-dsDNA secreting cells from SLE patients and their dependence on STAT-3 activation. *Eur J Immunol.* julio de 2017;47(7):1211-9.
39. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med.* diciembre de 2019;39(4):579-90.
40. Sharma M, Vignesh P, Tiewsoh K, Rawat A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2 de abril de 2020;16(4):397-408.
41. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med.* 2019 Mar;42(1):1-9. doi: 10.1080/25785826.2019.1628466. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31204893.

ANEXO I - PÓSTER

